

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

19 April 1999 (19.04.99)

International application No.

PCT/EP98/05741

Applicant's or agent's file reference

51505AWOM1XX

International filing date (day/month/year)

10 September 1998 (10.09.98)

Priority date (day/month/year)

18 September 1997 (18.09.97)

Applicant

DINKELBORG, Ludger et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

26 February 1999 (26.02.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

R. E. Stoffel

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 51/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/13920 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. März 1999 (25.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05741 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. September 1998 (10.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 41 694.2 18. September 1997 (18.09.97) DE 197 41 695.0 18. September 1997 (18.09.97) DE 197 42 880.0 23. September 1997 (23.09.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DINKELBORG, Ludger [DE/DE]; Ortwinstrasse 7, D-13465 Berlin (DE). HILGER, Christoph-Stephan [DE/DE]; Ostender Strasse 3a, D-13353 Berlin (DE). HELDMANN, Dieter [DE/DE]; Krefelder Strasse 3, D-10555 Berlin (DE). BLUME, Friedhelm [DE/DE]; Nussbäckerstrasse 47 t, D-13505 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: METHOD FOR TREATING PROLIFERATIVE DISEASES BY THERAPY			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR THERAPEUTISCHEN BEHANDLUNG PROLIFERATIVER ERKRANKUNGEN			
(57) Abstract <p>The invention relates to a method for treating proliferative diseases by therapy, characterised in that an application catheter is first placed at the site of the lesion and a radioactive substance is applied locally. The catheter is then removed, leaving the radioactive substance at the site of the lesion. The invention also relates to the use of bis-amine-oxime derivative, N₂S₂ complex derivatives and radioactively marked colloidal solutions for producing agents which are applied locally in proliferative disease therapy.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung proliferativer Erkrankungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß zunächst ein Applikationskatheter am Ort der Läsion gesetzt wird und eine radioaktive Substanz über den Katheter lokal appliziert wird, anschließend der Katheter wieder entfernt wird und die radioaktive Substanz am Ort der Läsion verbleibt. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Bis-Amin-Oxim-Derivaten, N₂S₂-Komplexderivaten und radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie proliferativer Erkrankungen lokal appliziert werden.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur therapeutischen Behandlung proliferativer Erkrankungen

- 5 Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Therapie proliferativer Erkrankungen und insbesondere der Therapie von Gefäßerkrankungen wie zum Beispiel der Atherosklerose.

Es ist bekannt, daß ionisierende Strahlung die Proliferation von Zellen inhibiert. Eine Vielzahl von neoplastischen und nicht neoplastischen Erkrankungen wurde auf diese
10 Weise bereits behandelt (Fletcher, Textbook of Radiotherapy, Philadelphia, P.A: Lea and Febiger, 1980, Hall, Radiobiology for the Radiologist, Philadelphia, P.A: Lippincott, 1988).

Es wurde auch schon versucht, atherosklerotische Erkrankungen mit Hilfe dieser
15 Verfahren zu behandeln. Die Atherosklerose ist eine entzündliche, fibroproliferative Erkrankung, die für 50% aller Todesfälle in den USA, Europa und Japan verantwortlich ist (Ross 1993, Nature 362: 801-809). Mit ihrer peripheren Ausprägung bedroht sie den Erhalt der Extremitäten, mit ihrer koronaren Manifestation besteht das Risiko des tödlichen Herzinfarkts und mit supraaortalem Befall droht der Schlaganfall.

20 Eine Behandlung der Atherosklerose erfolgt derzeit auf unterschiedlichen Wegen. So hat sich neben den konservativen Maßnahmen (z. B. die Senkung des Cholesterinspiegels im Blut) und der Bypass-Operation, auch die mechanische Dilatation (Angioplastie) sowie die intravasale Entfernung atheromatösen Gewebes (Atherektomie) verengter Segmente
25 in peripheren Arterien und den Koronarien als Alternative im klinischen Alltag etabliert.

Wie nachfolgend ausgeführt, sind die genannten Methoden jedoch mit einer Vielzahl von Nachteilen behaftet.

30 So wird der Wert mechanisch rekanalisierender Verfahren akut durch Gefäßverschlüsse in Folge von Gefäßeinrissen und -dissektionen sowie akuten Thrombosen beeinträchtigt (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706). Der langfristige Erfolg wird durch das Wiederauftreten von Einengungen (Restenosen) gefährdet. So ergab die CAVEAT-Studie, daß von 1012 Patienten die Restenoserate sechs Monate nach Intervention bei der
35 koronaren Atherektomie 50% und bei der koronaren Angioplastie sogar 57% betrug (Topol et al. 1993, N. Engl. J. Med. 329: 221-227). Weiterhin traten in dieser Studie in 7% der Atherektomie- und in 3% der Angioplastie-Patienten abrupte Gefäßverschlüsse auf. Nicolini und Pepine (1992, Endovascular Surgery 72: 919-940) berichten von einer

Restenoserate zwischen 35 und 40% und einer akuten Verschlußrate von 4% nach angioplastischen Eingriffen.

- Um diesen Komplikationen zu begegnen, wurden verschiedene Techniken entwickelt.
- 5 Hierzu gehört die Implantation metallischer Endoprothesen (Stents), (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706; Strecker et al., 1990, Radiology 175: 97-102). Die Stentimplantation in großkalibrigen Arterien, z.B. bei Okklusionen in der Beckenachse hat bereits den Rang einer primär anzuwendenden Therapiemodalität erhalten. Der Einsatz von Stents in den Femoralarterien hat dagegen mit einer primären Offenheitsrate
- 10 von 49% und einer Reokklusionshäufigkeit von 43% enttäuschende Ergebnisse gezeigt (Sapoval et al., 1992, Radiology 184:833-839). Ähnlich unbefriedigende Resultate wurden mit bisher verfügbaren Stents in den Koronararterien erzielt (Kavas et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol 20: 467-474).
- 15 Alle bisherigen pharmakologischen und mechanischen Interventionen haben bis heute die Restenose nicht verhindern können (Muller et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19:418-432, Popma et al. 1991, Circulation 84:14226-1436).
- Als Ursache für die nach mechanischen Eingriffen häufig auftretenden Restenosen wird
- 20 angenommen, daß die Eingriffe eine Proliferation und Migration glatter Muskelzellen in der Gefäßwand induzieren. Diese führen zu einer neointimalen Hyperplasie und den beobachteten Restenosen in den behandelten Gefäßabschnitten (Cascells 1992, Circulation 86, 723-729, Hanke et al. 1990, Circ. Res. 67, 651-659, Ross 1993, Nature 362, 801-809).
- 25 Ein alternatives Verfahren zur Behandlung von atherosklerotischen Erkrankungen verwendet ionisierende Strahlung. Die Verwendung von außen kommender ionisierender Strahlung auf die Restenose ist jedoch mit dem Nachteil behaftet, daß bei der Applikation die Strahlendosis nicht auf die gewünschte Stelle begrenzt ist, sondern darüber hinaus
- 30 umgebendes (gesundes) Gewebe unerwünschterweise ebenfalls der Strahlung ausgesetzt wird. So verliefen verschiedene Studien bislang wenig erfolgversprechend (Gellmann et al. 1991, Circulation 84 Suppl. II: 46A-59A, Schwartz et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19:1106-1113).
- 35 Diese Nachteile, die bei der Verwendung von externen Strahlungsquellen auftreten, können überwunden werden, wenn Gammastrahlung z.B. über einen Katheter an die Gefäßbereiche mit Restenose direkt verabreicht werden. Durch diese Form der Applikation mit Iridium-192 wird eine hohe Strahlendosis von 20 Gy an die Restenoseherde

verbracht. Einige Arbeiten berichten von der fast vollständigen Verhinderung der Restenose nach dieser Intervention (Wiedermann et al. 1994, Am. J. Physiol. 267:H125-H132, Böttcher et al. 1994, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 29:183-186, Wiedermann et al. 1994, J. Am. Coll. Cardiol. 23: 1491-1498, Liermann et al. 1994, Cardiovasc. Intervent. Radiol. 17: 12-16). Nachteil dieser Methode ist jedoch, daß die hierbei applizierte Strahlendosis von 20 Gy sehr hoch ist. Da die Läsionen irregulär an der Gefäßwand verteilt sind, ist eine gleichmäßige Applikation einer definierten Dosis mit Hilfe dieser Technik nicht möglich. Außerdem ist eine Behandlung großkalibriger Gefäße nicht möglich, da bedingt durch den Dosisabfall von der Iridiumquelle die applizierbare Dosis nicht ausreicht.

Eine weitere Möglichkeit, die Restenose zu inhibieren, ist die Implantation von P-32-dotierten Stents (Fischell et al. Stents III, Entwicklung, Indikationen und Zukunft, Konstanz: Kollath und Liermann, 1995). In dieser Arbeit reichte eine Aktivität von 0,2 kBq P-32 pro Zentimeter Stentlänge aus (entspricht einer Strahlendosis von 0,25 Gy), um eine maximale Inhibierung der glatten Gefäßmuskelzellen in-vitro zu erreichen. Damit konnte gezeigt werden, daß nicht nur γ - sondern auch β -Emitter die Proliferation glatter Muskelzellen verhindern. Vorteil dieser Methode ist, daß die applizierte Strahlendosis deutlich niedriger als bei allen bisher erwähnten Interventionen ist. Bei dieser geringen Dosis werden die das Gefäßbett auskleidenden Endothelzellen nicht geschädigt (Fischell et al. Stents III, Entwicklung, Indikationen und Zukunft, Konstanz: Kollath und Liermann, 1995). Diese Form der Intervention ist jedoch nur einmal, nämlich bei der Positionierung des Stents möglich. Weiterhin ist sie nur auf solche Interventionen beschränkt, bei denen Stents eingesetzt werden. Die bei den weitaus häufiger angewandten Interventionen wie Atherektomien und Angioplastien auftretenden Restenosen können mit dieser Methode nicht behandelt werden. Durch die geringe Reichweite der β -Strahlung gelingt es nicht, der gesamten Läsion eine gleichmäßige Energiedosis zu verabreichen.

Neben der Strahlentherapie werden auch eine Reihe anderer therapeutischer Strategien zur Inhibierung neointimaler Hyperplasien (Restenosen) eingesetzt. Diese umfassen klassische Medikamente zur Restenosesuppression wie Antithrombotika, Thrombozytenaggregationshemmer, Calcium-Antagonisten, anti-Entzündungs- und anti-proliferative Substanzen, aber auch gentherapeutische Ansätze. Hierbei ist die Hemmung von Wachstumsstimulatoren z.B. durch Antisense-Oligonukleotide bzw. die Verstärkung inhibitierender Faktoren durch Expressions-Vektor-Plasmide und die virusvermittelte Genintegration möglich. Auch Aptamer-Oligonukleotide können zur Inhibierung

verschiedenster Rezeptoren-vermittelter Prozesse, die bei der Restenose eine entscheidende Rolle spielen, eingesetzt werden.

5 Mit großer Energie und Sorgfalt wurden über Jahre Substanzen untersucht, die unter streng kontrollierten Bedingungen als Langzeittherapie verabreicht wurden, weil man theoretisch eine Herabsetzung der Restenoserate erhoffte (Herrmann et al., 1993, Drugs 46: 18-52).

10 Mehr als 50 kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Substanzgruppen wurden durchgeführt, ohne daß sich der eindeutige Nachweis ergab, daß die geprüften Substanzen die Restenoserate gravierend herabsetzen könnten. Dieses gilt auch für die lokale Applikation, bei der die Substanzen über spezielle Ballonkatheter an den jeweils gewünschten Wirkort gebracht werden. Es hat sich jedoch
15 gezeigt, daß die bisher verwendeten Substanzen zu schnell aus der Gefäßwand ausgewaschen werden, um therapeutisch wirksam werden zu können. Zudem werden durch diese druckvermittelten Flüssigkeitsinjektionen zusätzliche Gefäßwandveränderungen induziert, die sogar Restenose-fördernd wirken.

20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zur Therapie proliferativer Erkrankungen zu entwickeln, das die Nachteile der bisher bekannten Therapieverfahren überwindet.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.

25 Es wurde ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung proliferativer Erkrankungen entwickelt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß zunächst ein Applikationskatheter am Ort der Läsion gesetzt wird und eine radioaktive Substanz über den Katheter lokal appliziert wird, anschließend der Katheter wieder entfernt wird und die radioaktive Substanz am Ort der Läsion verbleibt.

30 Dadurch, daß radioaktive Substanzen über einen Applikationskatheter gezielt an die Wand eines Blutgefäßes verbracht werden und dort verbleiben, hält die Konzentration des Radionuklids lange genug an, um die Proliferation der Zellen und somit eine Restenose zu inhibieren.

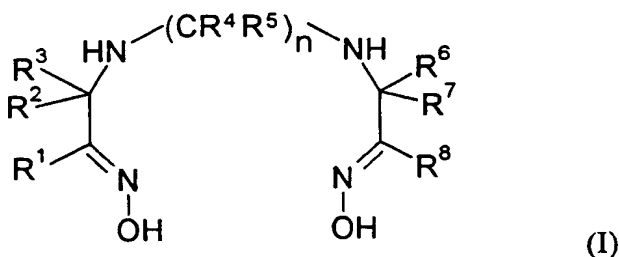
35 Das erfindungsgemäße Verfahren hat einige wesentliche Vorteile im Vergleich zu den bekannten Therapieverfahren. Im Vergleich zu einer Vielzahl von untersuchten Verbindungen aus unterschiedlichsten Klassen führt die lokale Applikation bestimmter

Substanzen und mit bestimmten Kathetern zu einer überraschend hohen radioaktiven Dosis an der gewünschten, pathologisch veränderten Stelle. Dieses Vorgehen führt zu einer hohen wirksamen Strahlendosis bei geringer systemischer Belastung. Die radioaktiven Substanzen haben am Applikationsort eine lange Verweildauer, was vor Ort zu einer hohen effektiven Dosis führt. Sie verteilen sich vornehmlich und gleichmäßig in der pathologischen Region. Die nicht gebundenen radioaktiven Substanzen werden rasch eliminiert.

Dadurch, daß bestimmte radioaktive Substanzen, die im folgenden näher beschrieben sind, in die Wand der atherosklerotisch veränderten Gefäße gelangen, werden nicht nur die dem Lumen zugewandten Zellen der Intima, sondern auch solche der Media und Adventitia an der Proliferation gehindert. Der Anteil der applizierten Dosis, der die Zellmembran passiert, führt zu einer hohen Strahlendosis, die nah am Zellkern wirksam ist.

Aufgrund der Empfindlichkeit proliferierender Zellen gegenüber ionisierender Strahlung ist das erfindungsgemäße Verfahren nicht nur für die Therapie von atherosklerotischen Erkrankungen, sondern auch für die Therapie anderer proliferativer Erkrankungen, wie z.B. Tumorerkrankungen, geeignet.

Geeignete radioaktive Substanzen sind solche, die eine genügend hohe Lipophilie aufweisen, um an der Plaque haften zu bleiben. Beispielsweise sind radioaktiv markierte Metallkomplexe geeignet, wie z.B. Metallkomplexe aus Bis-Amin-Oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I

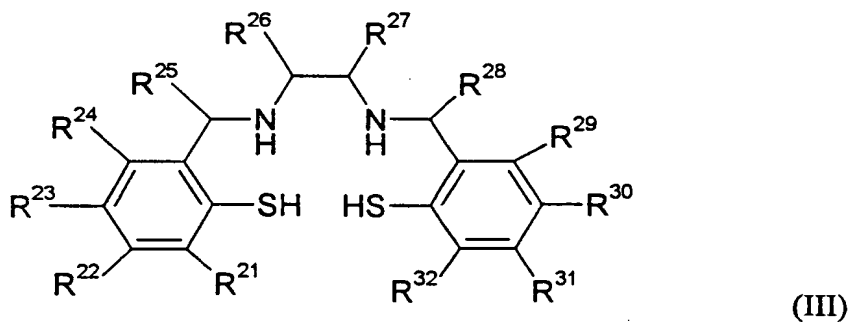
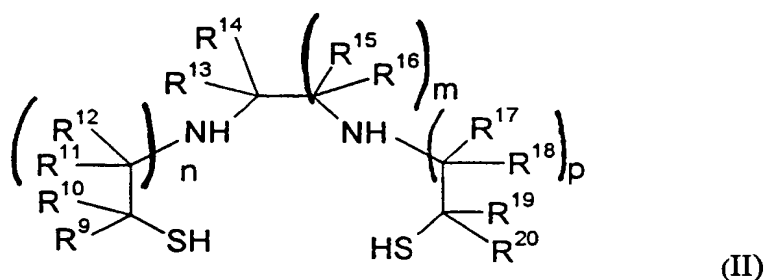


worin $n = 0 - 3$ und die Reste R^1 bis R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist

und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^2 und R^3 , R^4 und R^5 sowie R^6 und R^7 zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können.

Diese Verbindungen bilden zusammen mit einem Radionuklid einen Metallkomplex, der dann zur lokalen Applikation bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen verwendet wird.

Ebenso geeignet sind die Metallkomplexe der N_2S_2 -Derivate der allgemeinen Formeln II und III



wobei R^9 bis R^{32} gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^{11} und R^{12} , R^{13} und R^{14} , R^{15} und R^{16} sowie R^{17} und R^{18} zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können und n, m und p unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten.

Weitere geeignete Verbindungen, die nach Komplexierung mit geeigneten Radioisotopen für die lokale Therapie geeignet sind, sind Tetrofosmin-, Sestamibi- und Furifosmin-Derivate. ^{99m}Tc -Tetrofosmin ist unter dem Handelsnamen MyoviewTM von der Firma Amersham erhältlich, ^{99m}Tc -Sestamibi wird unter dem Handelsnamen Cardiolite[®] von der Firma DuPont vertrieben, und ^{99m}Tc -Furifosmin ist unter dem Handelsnamen TechneScan Q-12 von der Firma Mallinckrodt Medical zu erwerben.

Alle diese Verbindungen bilden zusammen mit einem Radionuklid einen Metallkomplex, der dann zur lokalen Applikation bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen verwendet werden kann.

Zur Bildung eines Metallkomplexes können Radionuklide eingeführt werden, die Alpha-, Beta- und/oder Gamma-Strahler, Positronen-Strahler, Auger-Elektronen-Strahler und Fluoreszenz-Strahler sind, wobei β - sowie kombinierte β/γ -Strahler für therapeutische Zwecke bevorzugt sind.

Entsprechende Radionuklide sind dem Fachmann bekannt. Beispielhaft genannt seien die Radionuklide der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83.

Bevorzugt sind die Nuklide ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y , und ^{107}Ag , besonders bevorzugt sind die Nuklide ^{186}Re , ^{188}Re und ^{67}Cu .

Die Herstellung der Bis-Amin-Oxim-Derivate ist in den Patentschriften US 5,506,345 und US 5,387,692 beschrieben, die Herstellung der N_2S_2 -Derivate ist in der Patentschrift US 5,279,811 beschrieben.

Die Herstellung von Tetrofosmin-Derivaten ist in der europäischen Patentanmeldung EP 303 374 beschrieben, die Herstellung von Furifosmin-Derivaten wird in der US-Patentschrift 5,112,595 beschrieben. Sestamibi-Derivate und ihre Herstellung werden in der internationalen Patentanmeldung WO 89/02433 beschrieben.

Weitere geeignete Metallkomplexe haben Liganden, die von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder einer makrozyklischen Verbindung wie z.B. Tetraazacyclododecan abgeleitet sind. Die Herstellung dieser Verbindungen ist dem Fachmann bekannt und wird darüberhinaus in den nachfolgenden Beispielen ausführlich beschrieben.

Andere geeignete Liganden sind z.B. Porphyrinderivate, wie sie z.B. in der DE 42 32 925 A1 und der DE 43 05 523 A1 beschrieben sind. Auch aus diesen Liganden können mit Radionukliden für das erfindungsgemäße Verfahren geeignete Metallkomplexe hergestellt werden.

5

Ebenfalls geeignet sind radioaktive Thalliumverbindungen der Isotope ^{201}Tl , ^{207}Tl , ^{209}Tl und ^{210}Tl , besonders geeignet ist $^{201}\text{TlCl}$.

Radioaktiv markierte kolloidale Lösungen sind ebenfalls zur Therapie proliferativer Erkrankungen und insbesondere für die lokale Applikation hervorragend geeignet.

Geeignete kolloidale Lösungen sind die in den Beispielen beschriebenen Zinn-Kolloide, besonders geeignet sind die Zinnkolloide, die mit Hilfe eines Kits der Firma Amersham hergestellt werden können ("Amerscan Zinnkolloid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) - Markierungskit für die Leberszintigraphie"). Andere geeignete Kolloide sind z.B. radioaktives Goldsol (^{198}Au -Kolloid) und radioaktiv markiertes Schwefelkolloid sowie andere physiologisch verträgliche, radioaktive kolloidale Lösungen.

Geeignete Radionuklide zur radioaktiven Markierung der kolloidalen Lösungen sind dem Fachmann bekannt. Beispielhaft genannt seien die Radionuklide der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y.

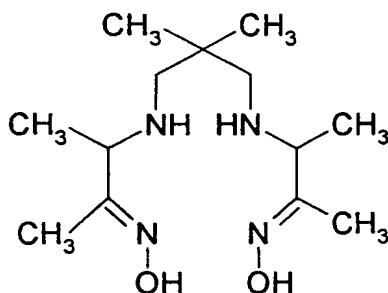
Bevorzugt sind die Nuclide $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{160}Tb , ^{162}Tb , ^{198}Au und ^{107}Ag .

Die Herstellung der kolloidalen Lösungen erfolgt in der Regel über eine Redoxreaktion oder die Änderung des pH-Wertes in einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung in Gegenwart eines radioaktiven Salzes. Das Kolloid kann in Gegenwart eines Stabilisators gebildet werden oder auch nachträglich mit einem Tensid oder einer anderen stabilisierenden amphiphilen Substanz versetzt werden. Weitere Herstellungsmethoden für geeignete kolloidale Lösungen sind elektrochemische Methoden, wie sie z.B. von M. T. Reetz et al. in Angew. Chem. 1995, Vol. 107, S. 2461 ff. beschrieben sind. Die Herstellung der Zinnkolloide ist in den nachfolgenden Beispielen sowie in der Gebrauchsinformation des Markierungskits der Firma Amersham beschrieben. Die Herstellung eines Goldkolloids für diagnostische Zwecke ist in der Patentschrift DE 24 20 531 C3 beschrieben.

Die Größe der gebildeten Partikel liegt im Bereich zwischen 5 und 1000 nm, im Fall des Zinnkolloids zwischen 300 und 600 nm.

Als Katheter, die für die lokale Applikation der erfindungsgemäßen Substanzen geeignet sind, können die in Fig. 3 skizzierten Katheter eingesetzt werden. Besonders geeignet sind Mehrkammer-Ballonkatheter (wie z.B. Dispatch™, SciMed) und mikroperforierte Ballonkatheter.

In den nachfolgenden Beispielen wird das Verfahren im Tierversuch beschrieben. Außerdem wird die Herstellung einiger für die Verwendung in diesem Therapieverfahren geeigneter Verbindungen beschrieben. In den Beispielen 1 bis 5 wird das Verfahren mit ^{99m}Tc-markiertem HMPAO durchgeführt, wobei der Ligand HMPAO folgende Struktur besitzt:



15

(siehe auch Radiopharmaceuticals, Chemistry and Pharmacology, edited by Adrian D. Nunn, 1992, Seite 53).

Beispiel 1

Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

5

Das Versuchstier, ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1708, männlich, 3,7 kg Körpergewicht) wurde 4 Wochen vor dem eigentlichen Applikations-Experiment wie folgt vorbereitet:

- 10 In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem 2F Fogarthy Ballonkatheter in der Arteria carotis dextra das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend erhielt das Tier eine Spezialdiät mit einem Zusatz von 0.2% Cholesterin. Durch diese Vorbehandlung entwickelt das Versuchstier an der ballondenudierten Stelle eine atherosklerotische Läsion.

15

Die lokale Applikation des mit Technetium 99m markierten HMPAO erfolgt am narkotisierten Versuchstier (Narkosetyp s.o.) über einen Coronary Perfusion/Infusion Catheter (Dispatch 3.0, Xtra slippery coating, Hersteller: Boston Scientific Corporation, Ratingen) direkt an der Läsion in der A. carotis. Die radioaktive Dosis von 0.48 mCi (= 20 17.76 MBq) wurde in einem Volumen von 0.85 ml appliziert.

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elsint SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen.

Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen)

Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

- 25 5 Minuten post Applikationem 55.38 % der Dosis an der Läsion
 4 Stunden post Applikationem 46.78 % der Dosis an der Läsion
 24 Stunden post Applikationem 21.45 % der Dosis an der Läsion

Beispiel 2

30

Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

Das Versuchstier, ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1856, männlich, 3,3 kg Körpergewicht) wurde 4 Wochen vor dem eigentlichen Applikations-Experiment wie folgt vorbereitet:

35

In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem 2F Fogarthy Ballonkatheter in der Arteria carotis dextra das Endothel geschädigt

(Ballondenudation). Anschließend erhielt das Tier eine Spezialdiät mit einem Zusatz von 0.2% Cholesterin. Durch diese Vorbehandlung entwickelt das Versuchstier an der ballondenudierten Stelle eine atherosklerotische Läsion.

- 5 Die lokale Applikation des mit Technetium 99m markierten HMPAO erfolgt am narkotisierten Versuchstier (Narkosetyp s.o.) über einen Coronary Perfusion/Infusion Catheter (Dispatch 3.0, Xtra slippery coating, Hersteller: Boston Scientific Corporation, Ratingen) direkt an der Läsion in der A. carotis. Die radioaktive Dosis von 1.91 mCi (= 70.67 MBq) wurde in einem Volumen von 1.0 ml appliziert (Nachspülen mit 0.3 ml
- 10 physiologischer Saline-Lösung).
- Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elscont SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :
- 15 5 Minuten post Applikationem 40.74 % der Dosis an der Läsion
 4 Stunden post Applikationem 35.13% der Dosis an der Läsion
 24 Stunden post Applikationem 23.69% der Dosis an der Läsion

20 **Beispiel 3**

Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

- Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1584,
- 25 männlich, 3,4 kg Körpergewicht).

- In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten Technetium
- 30 ^{99m}Tc markiertes HMPAO über einen mikroperforierten Ballonkatheter (4 mm Match-35 PTA, Fa. Schneider, FRG) appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.64 mCi (= 23.68 MBq) wurde in einem Volumen von 1 ml appliziert.
- Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elscont SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen.
- 35 Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :
- 5 Minuten post Applikationem 38.45 % der Dosis an der Läsion
 4 Stunden post Applikationem 35.64 % der Dosis an der Läsion
 24 Stunden post Applikationem 16.63 % der Dosis an der Läsion

Beispiel 4

Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

5

Das Versuchstier war ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1587, männlich, 3,5 kg Körpergewicht).

- 10 In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten Technetium 99m markiertes HMPAO über einen mikroperforierten Ballonkatheter (4 mm Match-35 PTA, Fa. Schneider, FRG) appliziert. Die radioaktive Dosis von 1.18 mCi (= 43.66 MBq) wurde in einem Volumen von 1 ml appliziert.
- 15 Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamara (Elsint SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :
- | | |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 5 Minuten post Applikationem | 37.06 % der Dosis an der Läsion |
| 4 Stunden post Applikationem | 32.03 % der Dosis an der Läsion |
| 24 Stunden post Applikationem | 20.01 % der Dosis an der Läsion |
- 20

Beispiel 5

25 Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

Das Versuchstier war ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1586, männlich, 3,3 kg Körpergewicht).

- 30 In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten Technetium 99m markiertes HMPAO über einen mikroperforierten Ballonkatheter (4 mm Match-35 PTA, Fa. Schneider, FRG) appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.45 mCi (= 16.65 MBq) wurde in einem Volumen von 1 ml appliziert.
- 35 Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamara (Elsint SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

5 Minuten post Applikationem 45.56 % der Dosis an der Läsion
4 Stunden post Applikationem 36.39 % der Dosis an der Läsion
24 Stunden post Applikationem 15.24 % der Dosis an der Läsion

5

Beispiel 6

Herstellung von 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxy-propyl}-4,7,10-tetraaza-cyclododecan, Yttrium-90-Komplex

10

5 mg 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl}-4,7,10-tetraaza-cyclodo-decan (hergestellt nach DE 4340809.5) werden in 500 µl Dimethylsulfoxid und 50 µl 0.1M Natriumacetatpuffer (pH = 4.0) gelöst. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung erhitzt man das Reaktionsgemisch für 10 min auf 100°C. Die so präparierte Y-90-Komplexlösung kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

15

Beispiel 7

20 a) Herstellung von N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid

3.57 g (10 mmol) Diethylen-triamin-pentaessigsäure-bisanhydrid werden zusammen mit 4.05 g (40 mmol) Triethylamin in 100 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 3.42 g (20 mmol) Undecylamin, gelöst in 50 ml absolutem Dichlormethan, zum Reaktionsgemisch. Der Reaktionsansatz wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und im Feinvakuum eingedampft. Der Rückstand wird dreimal in 100 ml Dimethylformamid gelöst und jeweils im Feinvakuum eingedampft. Das schaumige Reaktionsprodukt wird mit 50 ml absolutem Diethylether übergossen und über Nacht verrührt. Man filtriert und trocknet im Feinvakuum.

30

Ausbeute: 6.3 g (90%), weißes Pulver.

35	Elementaranalyse:	Ber.:	C 61.77	H 9.94	N 10.01	O 18.86
		Gef.:	C 61.52	H 9.63	N 9.91	O

b) Herstellung von N,N'-Bisundecyl-diethylentriamin-pentaessigsäurediamid, Yttrium-90-Komplex

5 mg N,N'-Bisundecyl-diethylentriamin-pentaessigsäurediamid (Beispiel 7a) werden in 500 µl Dimethylsulfoxid und 50 µl 0.1 M Natriumacetatpuffer (pH = 4.0) gelöst. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung läßt man das Reaktionsgemisch für 10 min bei Raumtemperatur stehen. Die so präparierte Y-90-Komplexlösung kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

10

Beispiel 8**a) Herstellung von N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid**

15 3.63 g (10 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-glycin-N-hydroxysuccinimidester und 1.71 g (10 mmol) Undecylamin werden in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Man rührt das Reaktionsgemisch 6 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, die organische Phase zweimal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 50 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 3.8 g (90.6%), weißes Pulver.

25

Elementaranalyse:	Ber.:	C 65.84	H 8.89	N 10.01	O 15.25
	Gef.:	C 65.71	H 9.02	N 10.10	O

b) Herstellung von Glycyl-N'-undecyl-glycinamid

3 g (7.15 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 8a) werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 300 mg Palladium auf Kohle (10%-ig) hydriert man 2 h bei Raumtemperatur (1 atm Wasserstoff). Es wird 35 filtriert und im Vakuum eingedampft. Das resultierende Amin wird ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1.92 g (94.1%), weißer Schaum.

Elementaranalyse:	Ber.:	C 63.12	H 10.95	N 14.72	O 11.21
	Gef.:	C 63.03	H 11.04	N 14.57	O

5

c) Herstellung von N-(S-Acetyl-mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

285.4 mg (1 mmol) Glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 8b) und 231.2 mg (1 mmol)
 10 S-Acetyl-mercapto-essigsäure-N-hydroxy-succinimidester werden zusammen in 20 ml
 absolutem Dichlormethan gelöst. Man rührt das Reaktionsgemisch 6 h bei
 Raumtemperatur. Anschließend wird mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, die organische
 Phase zweimal mit 5 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit
 5 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das
 15 Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel
 (Eluens: Dichlormethan/Methanol 93:7) gereinigt.

Ausbeute: 362 mg (90.1%), weißes Pulver.

20	EA:	Ber.:	C 56.83	H 8.79	N 10.46	O 15.94	S 7.98
		Gef.:	C 56.67	H 8.93	N 10.18	O	S 7.72

d) Herstellung von N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

25

201 mg (0.5 mmol) N-(S-Acetyl-mercaptoacetyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel
 8c) werden in 15 ml absolutem Ethanol gelöst. Man sättigt mit Argon und leitet für 30
 min einen Ammoniak-Strom durch die Lösung. Anschließend wird eingedampft und der
 Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird einmal mit
 30 2%-iger wäßriger Citronensäure geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Man
 verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an
 Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 153 mg (85.1%), weißes Pulver.

35

	EA:	Ber.:	C 56.79	H 9.25	N 11.69	O 13.35	S 8.92
		Gef.:	C 56.67	H 9.43	N 11.48	O	S 8.71

e) Herstellung von N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid, Re-186 - Komplex

- 5 5 mg N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 8d) werden in 800 µl Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 5 mg Dinatrium-L-Tartrat, 50 µl 0.1 M Natriumhydrogenphosphat-Puffer (pH = 8.5) werden 37 MBq Perrhenat und 10 µl Zinndichlorid-dihydrat-Lösung (5 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /1ml 0.1M HCl) hinzugefügt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch für 5 min auf 60°C. Die so präparierte Lösung des Re-186-Komplexes des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamids kann ohne weitere
10 Reinigung verwendet werden.

Beispiel 9

- 15 **Herstellung von N,N'-Bis[3,6,9,9-tetra(hydroxycarboxymethyl)-1-oxo-3,6,9-triaza-non-1-yl]-mesoporphyrin-IX-13,17-dihydrazid, Y-90-Komplex**

- 5 mg des N,N'-Bis[3,6,9-tri(hydroxycarboxymethyl)-9-(ethoxycarboxymethyl)-1-oxo-3,6,9-triaza-non-1-yl]-mesoporphyrin-IX-13,17-dihydrazids (hergestellt nach DE 42 32 925 A1, Beispiel 1a) werden in 5 ml 0.1M NaOH unter Argonatmosphäre 3h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Verseifung des Bis-ethylesters (DC-Kontrolle) wird mit Eisessig pH = 6 eingestellt und 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung zum Ansatz gegeben. Man rührt 15 min bei Raumtemperatur. Die HPLC-Analyse zeigt einen
25 95%igen Einbau des Radioisotopes.

Beispiel 10

- 30 **Herstellung von 5,10,15,20-Tetrakis-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-porphyrin, Yttrium-90-Komplex**

- 2,0 mg 5,10,15,20-Tetrakis-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-porphyrin (hergestellt nach DE 43 05 523 A1, Beispiel 13a) werden in 5 ml Essigsäure gelöst und mit einer salzsauren Lösung von 1,0 mCi Yttrium-90-chlorid versetzt. Man autoklaviert das
35 Reaktionsgemisch eine Stunde bei 140°C, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 5 ml Wasser auf. Durch Zutropfen von wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung wird pH 7,3 eingestellt und die entstandene rote Lösung

über ein Membranfilter filtriert. Durch HPLC-Kontrolle des Filtrats läßt sich eine Einbaurate von > 95 % der eingesetzten Aktivität in den Porphyrinliganden feststellen.

Beispiel 11

5

Herstellung von 5,10,15,20-Tetrakis-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-porphyrin, Kupfer-67-Komplex

Die Herstellung des Komplexes ist in der DE 43 05 523 A1, Beispiel 14, beschrieben.

10

Beispiel 12

Herstellung eines Technetium-99m-Zinn-Kolloids

- 15 555 MBq Natriumpertechnetat-99m in 2 ml 0.9%iger Natriumchloridlösung werden bei Raumtemperatur mit 20 µl Zinn-II-chloridlösung (5 mg Zinn-II-chlorid-dihydrat/1 ml 0.01M HCl) versetzt. Nach 10 min verdünnt man mit 1 ml PBS-Puffer. Die erhaltene Lösung ist leicht opaleszierend.

Beispiel 13

Herstellung eines Rhenium-186-Zinn-Kolloids

- 25 37 MBq Natriumperrhenat-186 in 2 ml 0.9%iger Natriumchloridlösung werden bei Raumtemperatur mit 40 µl Zinn-II-chloridlösung (5 mg Zinn-II-chlorid-dihydrat/1 ml 0.01M HCl) versetzt. Nach 10 min verdünnt man mit 1 ml PBS-Puffer. Die erhaltene Lösung ist leicht opaleszierend.

Beispiel 14

Lokale Applikation eines Zinn-Kolloids

- 35 Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1852, männlich, 3,5 kg Körpergewicht).

In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infranalen Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation).

Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten mit einem mikroperforierten Match Katheter (Ballonkatheter mit 5 mm Durchmesser; Hersteller: Fa. Schneider, Düsseldorf) Zinnkolloid, welches nach dem Kit der Fa. Amersham ("Amerscan Zinnkolloid (^{99m}Tc) - Markierungskit für die Leberszintigraphie") hergestellt wurde, appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.4 mCi (= 14.8 MBq) wurde in einem Volumen von 0,1 ml appliziert.

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamara (Elscont SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper darzustellen. In Fig. 1 ist im oberen Teil die Situation vor Applikation dargestellt. Man sieht deutlich den Katheter, der das Zinnkolloid enthält. Der Pfeil zeigt den Ballon des Katheters, der sich an der gewünschten Applikationsstelle befindet. Im unteren Teil der Aufnahme ist der gleiche Situs 1,5 Stunden nach Applikation und Entfernen des Katheters dargestellt. Deutlich ist die an der Applikationsstelle verbliebene Menge Zinnkolloid zu erkennen.

15

Beispiel 15

Lokale Applikation eines Zinn-Kolloids

Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1839, männlich, 3,7 kg Körpergewicht)

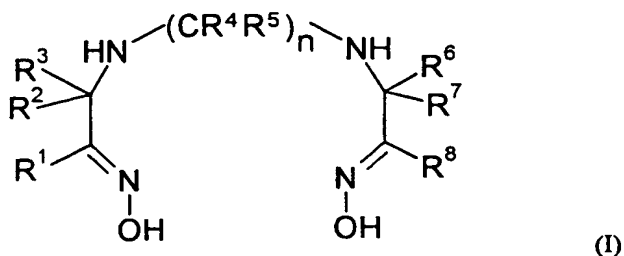
In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten mit einem mikroperforierten Match Katheter (Ballonkatheter mit 5 mm Durchmesser; Hersteller: Fa. Schneider, Düsseldorf) Zinnkolloid, welches nach dem Kit der Fa. Amersham ("Amerscan Zinnkolloid ^{99m}Tc - Markierungskit für die Leberszintigraphie") hergestellt wurde, appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.47 mCi (= 17.39 MBq) wurde in einem Volumen von 0,1 ml appliziert.

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamara (Elscont SP4 HR) um die Verteilung der Radioaktivität im Körper darzustellen. In Fig. 2 ist im oberen Teil die Situation vor Applikation dargestellt. Man sieht deutlich den Katheter, der das Zinnkolloid enthält. Der Pfeil zeigt den Ballon des Katheters, der sich an der gewünschten Applikationsstelle befindet. Im unteren Teil der Aufnahme ist der gleiche Situs 1,5 Stunden nach Applikation und Entfernen des Katheters dargestellt. Deutlich ist die an der Applikationsstelle verbliebene Menge Zinnkolloid zu erkennen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur therapeutischen Behandlung proliferativer Erkrankungen,
dadurch gekennzeichnet,
5 daß zunächst ein Applikationskatheter am Ort der Läsion gesetzt wird und eine
radioaktive Substanz über den Katheter lokal appliziert wird, anschließend der
Katheter wieder entfernt wird und die radioaktive Substanz am Ort der Läsion
verbleibt.
- 10 2. Verfahren zur therapeutischen Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen,
dadurch gekennzeichnet,
daß zunächst ein Applikationskatheter am Ort der Läsion gesetzt wird und eine
radioaktive Substanz über den Katheter lokal appliziert wird, anschließend der
Katheter wieder entfernt wird und die radioaktive Substanz am Ort der Läsion
15 verbleibt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist.
- 20 4. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist, dessen Ligand ein Bis-Amin-
Oxim-Derivat der allgemeinen Formel I ist,

25

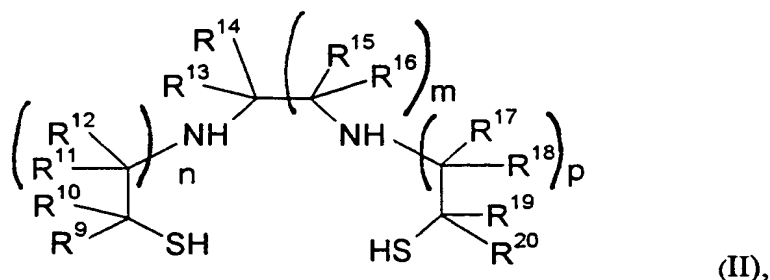


30

worin $n = 0 - 3$ und die Reste R^1 bis R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder

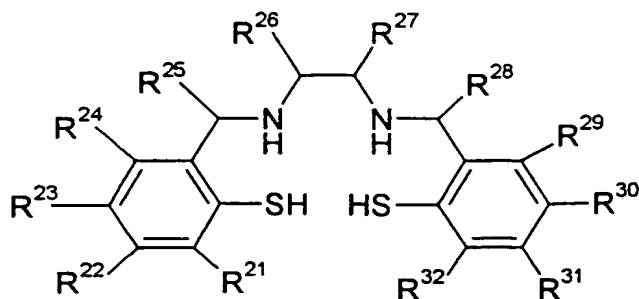
mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^2 und R^3 , R^4 und R^5 sowie R^6 und R^7 zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können und dessen Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist, dessen Ligand ein N_2S_2 -Derivat der allgemeinen Formel II ist,



wobei R^9 bis R^{20} gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^{11} und R^{12} , R^{13} und R^{14} , R^{15} und R^{16} sowie R^{17} und R^{18} zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können und n, m und p unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten, und dessen Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist, dessen Ligand ein N_2S_2 -Derivat der allgemeinen Formel III ist,

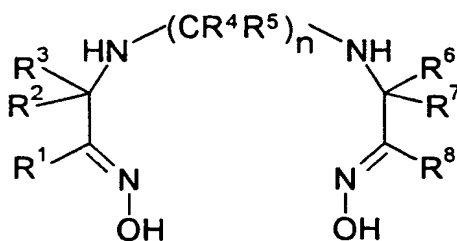


(III)

wobei R²¹ bis R³² gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C₁-C₁₀₀-
 5 Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkinyl-, -Aryl-, - Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder
 10 mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist,
 und dessen Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist.

7. Verfahren gemäß Anspruch 4, 5 oder 6,
 15 dadurch gekennzeichnet,
 daß der verwendete Metallkomplex ein Zentralatom enthält, das aus der Gruppe ^{99m}Tc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ⁶⁷Cu, ⁹⁰Y und ¹⁰⁷Ag ausgewählt ist.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
 20 dadurch gekennzeichnet,
 daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist, dessen Ligand ein Porphyrinderivat ist.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
 25 dadurch gekennzeichnet,
 daß die radioaktive Substanz eine Thalliumverbindung der Isotope ²⁰¹Tl, ²⁰⁷Tl, ²⁰⁹Tl und ²¹⁰Tl ist.
10. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
 30 dadurch gekennzeichnet,
 daß die radioaktive Substanz ²⁰¹TlCl ist.

11. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz ein Tetrofosmin-Derivat ist.
- 5 12. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz ein Sestamibi-Derivat ist.
13. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
10 dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz ein Furifosmin-Derivat ist.
14. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
15 daß die radioaktive Substanz eine kolloidale Lösung mit Teilchengrößen zwischen 5 und 1000 nm ist.
15. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
20 daß die radioaktive Substanz ^{99m}Tc -Zinnkolloid oder ^{186}Re -Zinnkolloid ist.
16. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß der verwendete Katheter ein mikroporöser Ballonkatheter ist.
- 25 17. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß der verwendete Katheter ein Mehrkammer-Ballonkatheter ist.
- 30 18. Verwendung von Komplexen, deren Ligand ein Bis-Amin-Oxim-Derivat der allgemeinen Formel I ist



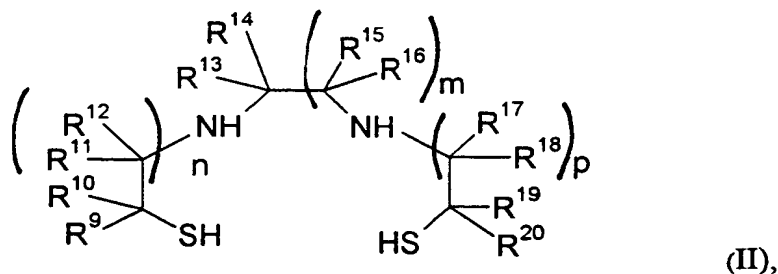
(I).

worin $n = 0 - 3$ und die Reste R^1 bis R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkinyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^2 und R^3 , R^4 und R^5 sowie R^6 und R^7 zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können,

und deren Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist, zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.

15

19. Verwendung von Komplexen, deren Ligand ein N_2S_2 -Derivat der allgemeinen Formel II ist



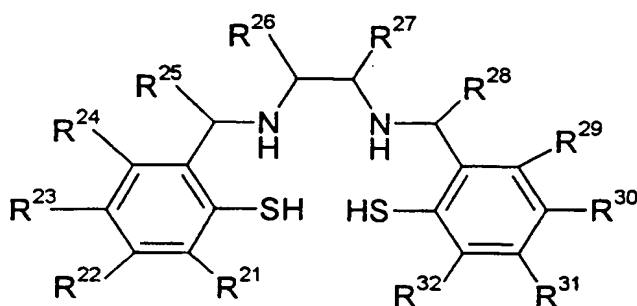
20

wobei R^9 bis R^{20} gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkinyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^{11} und R^{12} , R^{13} und R^{14} , R^{15} und R^{16} sowie R^{17} und R^{18} zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können und n , m und p unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten,

30

und deren Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist, zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.

- 5 20. Verwendung von Komplexen, deren Ligand ein N_2S_2 -Derivat der allgemeinen Formel III ist



(III),

- 10 wobei R^{21} bis R^{32} gleich oder verschieden sind und jeweils für ein
Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder
polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder
-Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder
Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,
15 Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30
Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder
mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder
substituiert ist,
20 und deren Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32,
37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist, zur Herstellung von Mitteln, die
bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.
21. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 18 bis 20,
25 dadurch gekennzeichnet,
daß das Radionuklid ausgewählt ist aus der Gruppe ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y
und ^{107}Ag .
22. Verwendung von kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln für die Therapie
30 proliferativer Erkrankungen,
dadurch gekennzeichnet,

daß die kolloidale Lösung mit einem Radionuklid der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y markiert ist.

- 5 23. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß die kolloidale Lösung mit einem Radionuklid ausgewählt aus der Gruppe ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{160}Tb , ^{162}Tb , ^{198}Au und ^{107}Ag markiert ist.
- 10 24. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Kolloid durch eine Redoxreaktion in Gegenwart eines radioaktiven Salzes hergestellt wird.
- 15 25. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Kolloid durch Änderung des pH-Wertes in einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung in Gegenwart eines radioaktiven Salzes hergestellt wird.
- 20 26. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Teilchengröße der kolloidalen Partikel zwischen 5 und 1000 nm liegt.
- 25 27. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Teilchengröße der kolloidalen Partikel zwischen 300 und 600 nm liegt.
- 30 28. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß die kolloidale Lösung mit Hilfe von Tensiden oder anderen amphiphilen Substanzen stabilisiert wird.
29. Verwendung von radioaktiv markierten Schwefelkolloiden zur Herstellung von Mitteln für die Therapie proliferativer Erkrankungen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

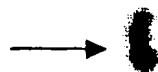
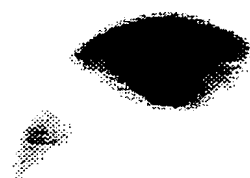
Fig.1



W.N.1852 Katheter

61

0



215

0

W.N.1852 dyn., 1h

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 2



W.N.1839 Katheter

70

0



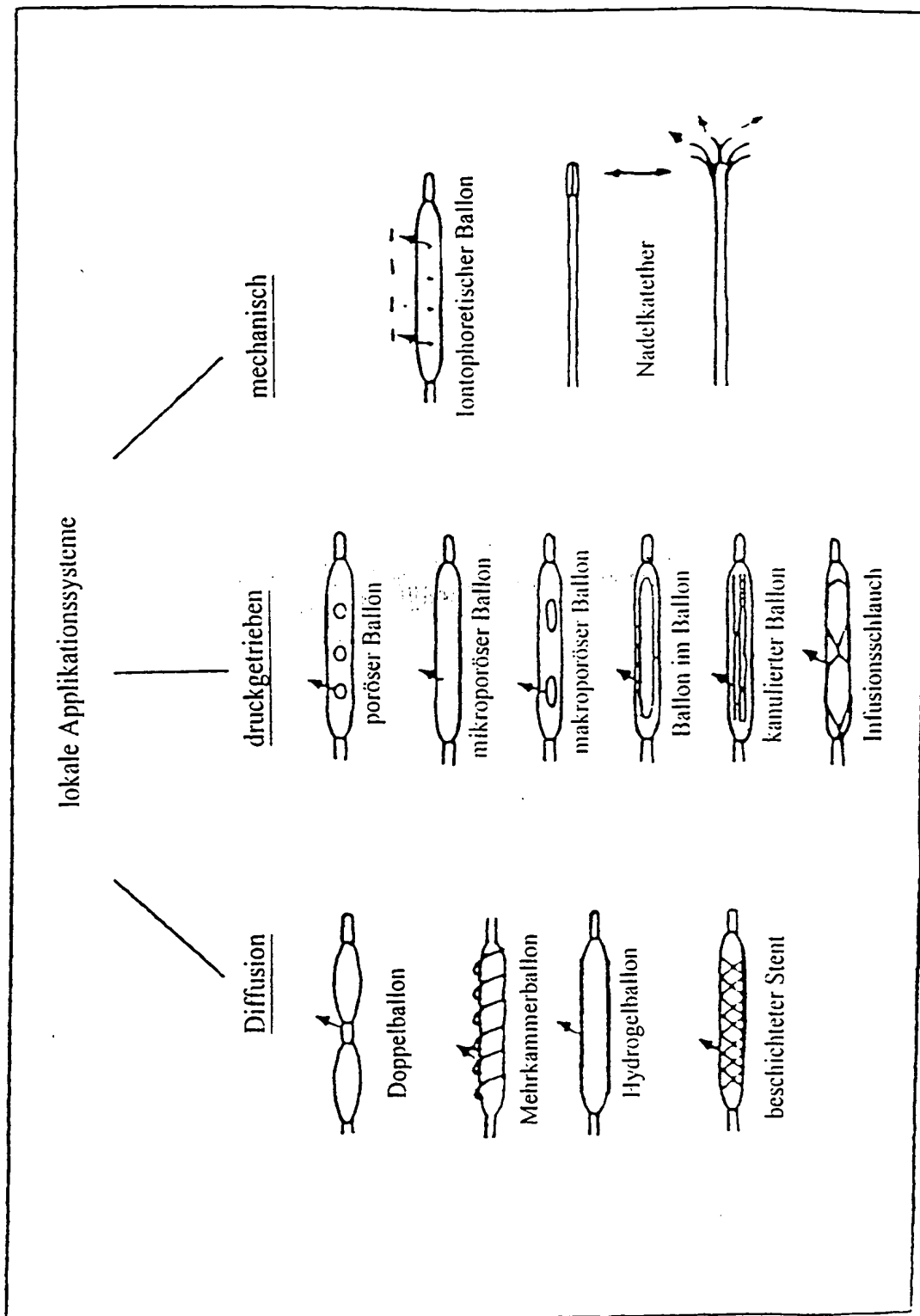
74

0

W.N.1839 dyn., 1h

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 3



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51505AWOM1XX	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/05741	International filing date (day/month/year) 10 September 1998 (10.09.98)	Priority date (day/month/year) 18 September 1997 (18.09.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K51/12		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 26 February 1999 (26.02.99)	Date of completion of this report 30 December 1999 (30.12.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/05741

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-18, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-29, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☒ the drawings, sheets/fig 1/3-3/3, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/05741

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-29

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-29 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☒ the claims, or said claims Nos. 29 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/05741

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

- 1) Claims 1 to 29 relate to subjects which, in the opinion of this Authority, fall under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no report is established concerning the **industrial applicability** of the subjects of said claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).
- 2) The description contains no examples whatsoever of the use of radioactively marked **sulphur** colloids in the therapy of proliferative diseases. Consequently, Claim 29 is not supported by the description.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05741

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 28	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 28	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims		YES
	Claims	1 - 29, see Boxes III and V	NO

2. Citations and explanations

- 1) The documents are numbered in the same order as in the search report.
- 2) The examination was carried out on the assumption that the priority is valid.
- 3) Documents D2 and D3 are regarded as the closest prior art. Those documents describe the use of ^{99m}Tc-labelled HMPAO for therapy control in chemotherapy.

The subjects of the claims are distinguished from that closest prior art in that the radioactive metal complex is used for the **therapy** of proliferative or atherosclerotic diseases.

Since it was not obvious to a person skilled in the art to infer the **therapy** from the **therapy control**, the subjects of Claims 1 to 28 involve an inventive step.

- 4) The PCT does not contain uniform criteria for assessing the industrial applicability of the subjects of the present Claims 1 to 29.

.../...

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(Continuation of V.2)

Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05741

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1 to 3, 14, 16 and 17 are not, as prescribed in PCT Article 6, supported by the description, because their scope goes beyond the scope justified by the description and the drawings.

In particular, it is not plausible that the problem addressed by the invention can be solved with all conceivable radioactive metal complexes.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

7.18

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 05 JAN 2000

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51505AWOM1XX00+P	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05741	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/09/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 18/09/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K51/12		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 26/02/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.12.99
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Beeck, M Tel. Nr. +49 89 2399 8473 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05741

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-18 ——— ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-29 ——— ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ——— ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1-29.

Begründung:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05741

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-29 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

- ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 29 sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-28
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-28
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-29 siehe III und V

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ABSCHNITT III:

- 1) Die Ansprüche 1 bis 29 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die **gewerbliche Anwendbarkeit** des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (~~Artikel 34(4) a~~) (i) PCT).
- 2) Es gibt in der Beschreibung keinerlei Beispiele für die Verwendung von radioaktiv markierten **Schwefelkolloiden** in der Therapie proliferativer Erkrankungen. Daher ist der Anspruch 29 nicht durch die Beschreibung gestützt.

ABSCHNITT V:

- 1) Die Dokumente werden gemäß ihrer Reihenfolge im Recherchenbericht numeriert.
- 2) Die Prüfung wurde unter der Annahme durchgeführt, daß die Priorität wirksam ist.
- 3) Die Dokumente D2 und D3 werden als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Diese beschreiben die Verwendung von ^{99m}Tc -HMPAO zur Therapiekontrolle bei der Chemotherapie.

Der Gegenstand der Patentansprüche unterscheidet sich davon darin, daß der radioaktive Metallkomplex zur **Therapie** proliferativer oder atherosklerotischer Erkrankungen verwendet wird.

Da es für den Fachmann nicht nahegelegen hat, aus der **Therapiekontrolle** auf die **Therapie** zu schließen, beruht der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 28 auf einer erfinderischen Tätigkeit.

- 4) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1 bis 29 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet

THIS PAGE BLANK (USPTO)

sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

ABSCHNITT VIII:

Die Ansprüche 1 bis 3, 14, 16 und 17 werden nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, durch die Beschreibung gestützt, da ihr Umfang über den durch die Beschreibung und die Zeichnungen gerechtfertigten Umfang hinausgeht.

Es ist nämlich nicht glaubhaft, daß die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe mit sämtlichen denkbaren radioaktiven Metallkomplexen gelöst werden kann.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTR. ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51505AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/05741	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/09/1998
	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18/09/1997
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K51/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 98 48851 A (DINKELBORG LUDGER ; MIKLAUTZ HERIBERT (DE); NOLL BERNHARD (DE); SCH) 5. November 1998 siehe Seite 9, Zeile 13 - Zeile 15 --- -/--	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. März 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/03/1999

 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Berte, M

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US AN=95174981, NAMBA H ET AL: "Assessment of the brain areas perfused by superselective intra-arterial chemotherapy using single photon emission computed tomography with technetium-99m-hexamethyl-propyleneamine oxime--technical note." XP002095231 siehe Zusammenfassung & NEUROLOGIA MEDICO-CHIRURGICA, (1994 DEC) 34 (12) 832-5. JOURNAL CODE: NYD. ISSN: 0470-8105., Japan</p> <p>---</p>	1-4,7, 14, 16-18, 21-29
X	<p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US AN=93317860, AOKI S ET AL: "Supraophthalmic chemotherapy with long tapered catheter: distribution evaluated with intraarterial and intravenous Tc-99m HMPAO." XP002095232 siehe Zusammenfassung & RADIOLOGY, (1993 AUG) 188 (2) 347-50. JOURNAL CODE: QSH. ISSN: 0033-8419., United States</p> <p>---</p>	1-4,7, 14, 16-18, 21-29
X	<p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US AN=7602463, DELGADO R ET AL: "Renal blood flow distribution during steady-state exercise and exhaustion in conscious dogs." XP002095233 siehe Zusammenfassung & JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY, (1975 SEP) 39 (3) 475-8. JOURNAL CODE: HEF. ISSN: 0021-8987., United States</p> <p>---</p>	1-3
P,X	<p>WO 98 12979 A (UNIV COLUMBIA ;WEINBERGER JUDAH Z (US)) 2. April 1998 siehe Seite 13, Zeile 9 - Zeile 16 siehe Seite 13, Zeile 25 - Seite 14, Zeile 5 siehe Seite 49, Zeile 6 - Zeile 22</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-29

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 97 38730 A (TANGUAY JEAN FRANCOIS ;BILODEAU LUC (CA); BERTRAND OLIVIER (CA); M) 23. Oktober 1997 siehe Seite 4, Zeile 1 - Zeile 16; Ansprüche siehe Seite 9, Zeile 8 - Zeile 18 siehe Seite 14, Zeile 28 - Seite 15, Zeile 26 -----	1-29
E	WO 98 48852 A (KRAUSE WERNER ;SCHERING AG (DE); HOECKER HARTWIG (DE); KLEE DORIS) 5. November 1998 siehe Ansprüche -----	1
X	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US AN=111:7326, SVENDSEN, JESPER H. ET AL: "Capillary permeability of technetium-99m-DTPA in canine myocardium determined by intracoronary bolus injection and residue detection" XP002095265 siehe Zusammenfassung & CARDIOVASC. RES. (1989), 23(6), 512-19 CODEN: CVREAU;ISSN: 0008-6363,1989; -----	1-4,7
P,X	WO 98 30147 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC) 16. Juli 1998 siehe Seite 5, Zeile 11 - Zeile 23; Ansprüche 1,4,6,7 -----	1-4,7, 16,19, 21-23

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05741

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9848851	A	05-11-1998	DE 19724223 C DE 19724230 C AU 7910098 A	24-12-1998 26-11-1998 24-11-1998
WO 9812979	A	02-04-1998	AU 4596997 A	17-04-1998
WO 9738730	A	23-10-1997	AU 2501197 A EP 0894012 A	07-11-1997 03-02-1999
WO 9848852	A	05-11-1998	DE 19718339 A AU 8015098 A	12-11-1998 24-11-1998
WO 9830147	A	16-07-1998	NONE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)